

Inquadramento
multifarmacologico della
cardiotossicità e dei fenotipi
clinici

Interazioni farmacologiche

◦ Definizione:

ogni modifica dell'azione terapeutica (in senso positivo o negativo) di un farmaco, prodotta dalla contemporanea o differita assunzione di un altro farmaco, alimento o sostanza.

Interazioni farmacologiche

o Interazione farmacocinetica:

alterata biodisponibilità della sostanza a causa di un cambio nel suo assorbimento, distribuzione, metabolismo o escrezione causata da un altro farmaco o da un cibo

o Interazione farmacodinamica:

relazione di agonismo o antagonismo fra i farmaci

Interazioni in cardioncologia

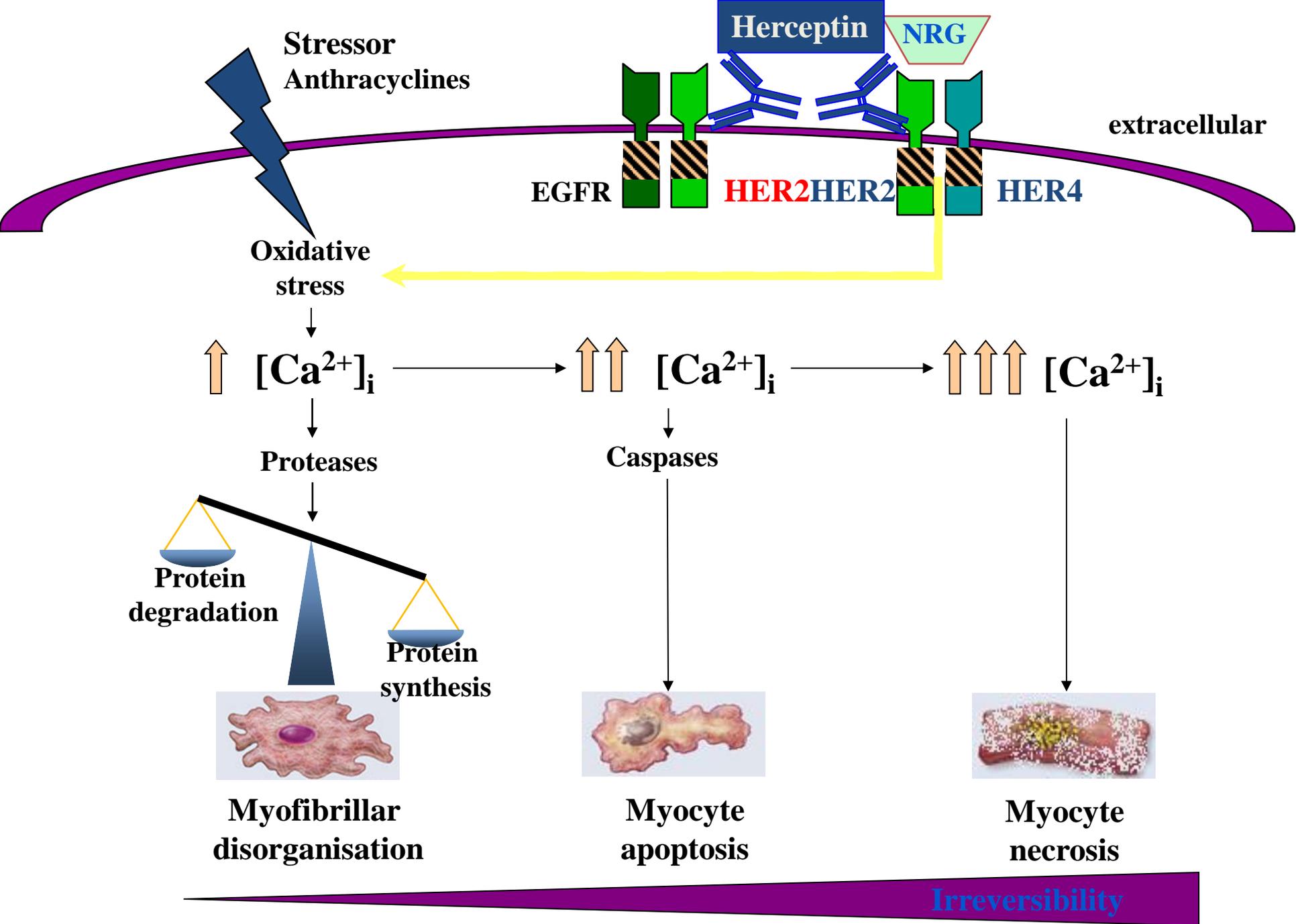
- Antracicline e taxani
- Antracicline e Trastuzumab;
- Antracicline e Ciclofosfamide

Antracicline e taxani

- ✓ **Paclitaxel**: bradicardia asintomatica (30%), bradicardia sintomatica (0.1%), smentiti i timori di un significativo aumento di TV e/o IMA (*Arbuck et al. 1993*)
- ✓ Aumento della cardiotoxicità per interferenza con il metabolismo e l'escrezione delle antracicline;
- ✓ Dose max in associazione (Doxo): 360 mg/m²;
- ✓ Riduzione della cardiotoxicità con infusioni lente e distanziate da 24 ore o più (prima Doxo) (*Jassem et al. JCO 2001*);
- ✓ Minore cardiotoxicità in associazione con Epi;
- ✓ Non cardiotoxicità con **Docetaxel** + Epi o Doxo;
- ✓ Nuovi Taxani (nano-particelle di Taxolo) meno cardiotossici.

Antracicline e trastuzumab

- L'incidenza dello scompenso da Trastuzumab (NYHA III-IV classe) varia dal 2% al 27% a seconda che sia usato da solo o in associazione con Antracicline e Ciclofosfamide (AC)
- Il tempo intercorso tra la somministrazione dell'antraciclina e quella del trastuzumab è cruciale nel determinare il livello di tossicità.



Sawyer DB, Suter TM: Circulation 2002; Timolati F; Suter TM: J Mol Cell Cardiol. 2006

^{111}In trastuzumab visualises myocardial human epidermal growth factor receptor 2 expression shortly after anthracycline treatment but not during heart failure: A clue to uncover the mechanism of trastuzumab-related cardiotoxicity

M.A. de Korte et al - Eur J of Cancer 2007; 43:2046-2051

- o HER2 expression may be transiently upregulated by a compensatory mechanism following cardiac stress
- o ^{111}In -DTPA-trastuzumab, scintigraphy can detect HER2-positive tumor lesions
- o previously, we found myocardial uptake in only 1 of 15 anthracycline-pre-treated pts, with a median of 11 months after the last anthracycline administration.

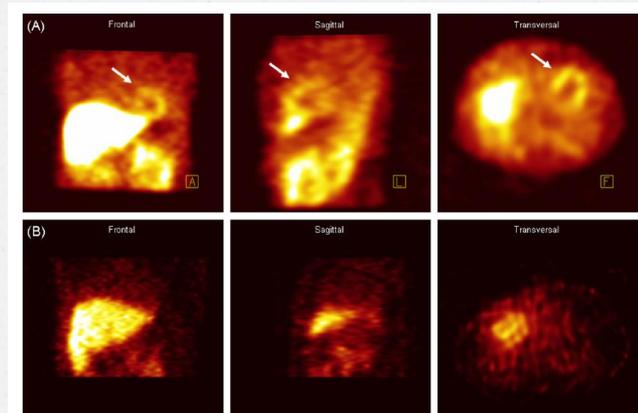


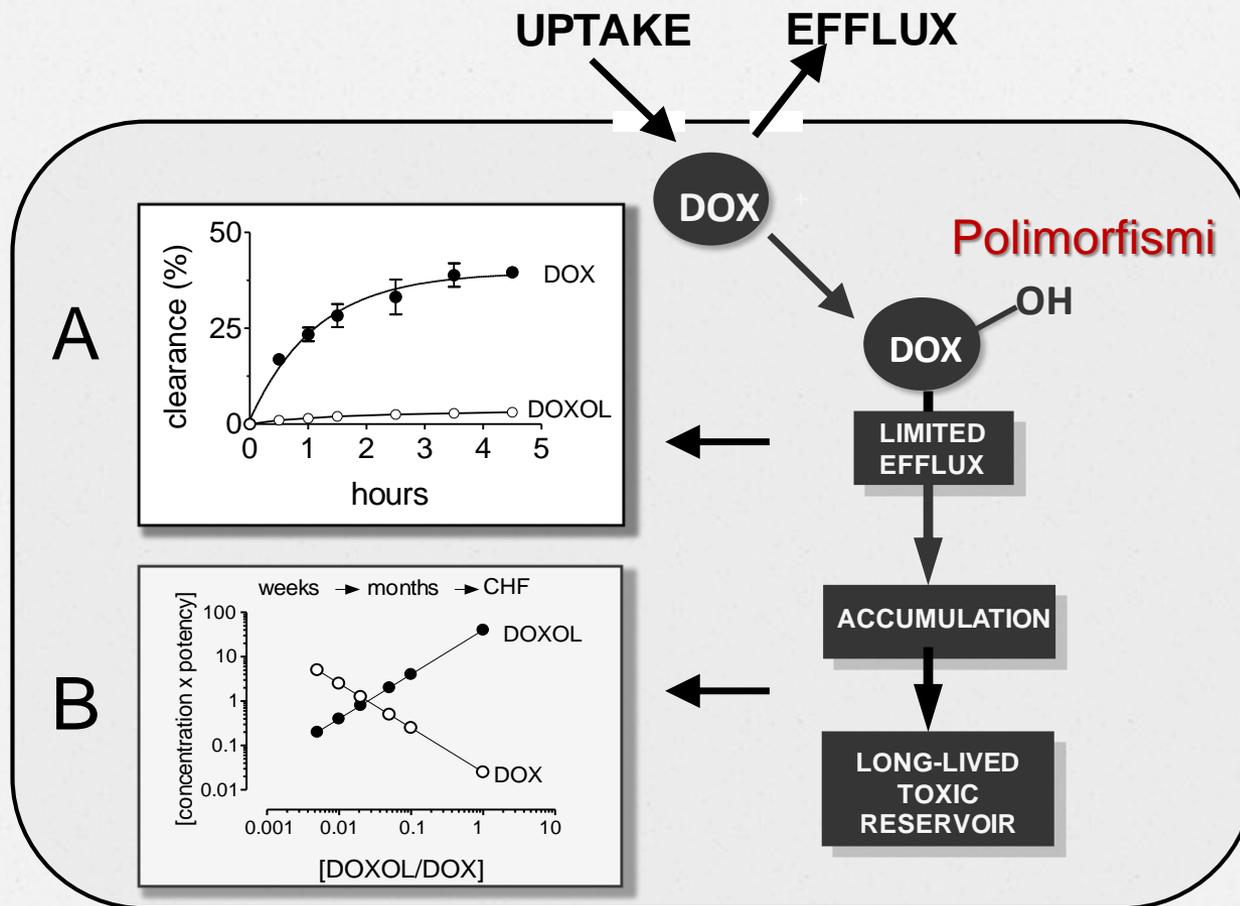
Fig. 1 - ^{111}In -DTPA-trastuzumab SPECT scan in cancer patients following anthracycline chemotherapy. Panel (A) shows patient with myocardial uptake of ^{111}In -DTPA-trastuzumab. Arrows indicate the characteristic horseshoe shape of the myocardium of the left ventricle. Panel (B) shows patient without myocardial uptake. Both patients show (normal) liver uptake.

¹¹¹Indium trastuzumab visualises myocardial human epidermal growth factor receptor 2 expression shortly after anthracycline treatment but not during heart failure: A clue to uncover the mechanism of trastuzumab-related cardiotoxicity

M.A. de Korte et al - Eur J of Cancer 2007; 43:2046-2051

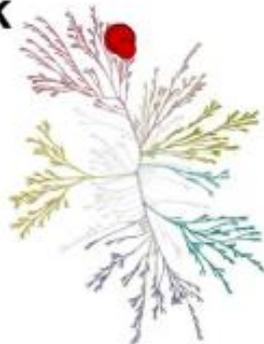
- o 10 pts within 3 weeks after undergoing 4–6 cycles first-line anthracycline-based chemotherapy and 10 pts with heart failure due to cardiac disease underwent gamma-camera imaging 48 and 96 h after ¹¹¹In-DTPA-trastuzumab intravenously
- o Shortly after completion of anthracycline treatment, myocardial HER2 overexpression was detectable in 50% of the patients and in 0% of the patients with CHF

Cardiotossicità e fenotipi...



How Targeted Are the Targeted Drugs ?

TK



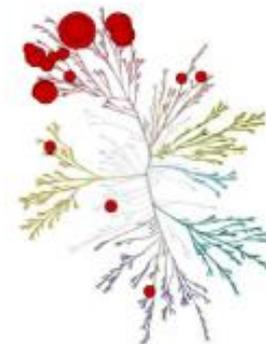
Lapatinib



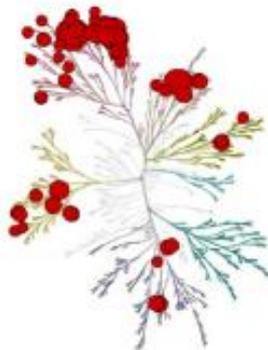
Eriotinib



Gefitinib



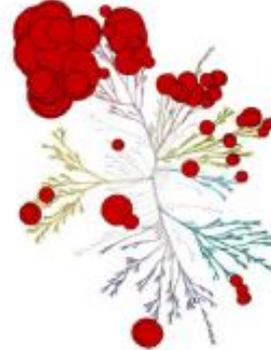
Imatinib



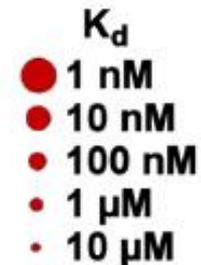
Sorafenib



Sunitinib



Dasatinib



Hasinoff, 2009

Oltre le interazioni...

- o Il rischio cardioncologico cresce con le politerapie ma anche con la contemporaneità di altri trattamenti (es. radioterapia);
- o I nuovi farmaci a bersaglio molecolare spesso interagiscono con meccanismi di sopravvivenza cellulare che minano l'integrità del miocardiocita ed aumentano l'effetto tossico sul cuore

Oltre le interazioni...

- Senza dimenticare la possibilità di interazioni tra antidiuretici ed altri farmaci (antibiotici, anticoagulanti, etc.) che possono accelerare o favorire la comparsa di disfunzione ventricolare sinistra fino allo scompenso
- L'esperienza del clinico e soprattutto la gestione multispecialistica del paziente sono validi strumenti per gestire al meglio tali problematiche